



UNIVERSIDAD DE CHILE
VICERRECTORÍA DE ASUNTOS
ACADÉMICOS PROGRAMA ACADÉMICO
DE BACHILLERATO

Enfermedad de Alzheimer y su relación con la depresión

Monografía para la obtención del grado académico de
Bachiller en Ciencias Naturales y Exactas

Andrea Leonor Márquez Román

Profesora guía
Andrea Paula-Lima

Santiago, Chile. 20 de diciembre de 2023

Índice de contenidos

I. Resumen	3
II. Introducción.....	4
III. Desarrollo del tema	6
1. Epidemiología y conciencia.....	6
2. Bases moleculares en la Enfermedad de Alzheimer.....	8
3. Mecanismos moleculares de la depresión.....	10
4. Relación entre ambos mecanismos.	12
5. Tratamientos actuales y potenciales.	14
6. Consideraciones sociales.	16
IV. Conclusiones.....	18
V. Bibliografía.....	20

I. Resumen

El propósito de este trabajo es explorar y establecer conexiones relevantes entre las bases biológicas involucradas en la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la depresión, dos condiciones de salud con una incidencia significativa en la sociedad actual. Estas condiciones no solo tienen un impacto en la salud física, sino que también ejercen un considerable efecto en el bienestar mental de la población que la padece.

Se evidencia que en ambas condiciones, la desregulación del eje HPA (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal) juega un papel crucial, junto con alteraciones en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y en monoaminas como la serotonina y la noradrenalina en diversas áreas del cerebro. La presencia de neuroinflamación también emerge como un mecanismo vinculante que contribuye a la comorbilidad entre estas afecciones. Además se evidencia la influencia de la desigualdad de género y la pobreza en el desarrollo de ambas condiciones, siendo las mujeres particularmente afectadas.

Asimismo, se destaca que, aunque algunos tratamientos farmacológicos, como los antidepresivos, han demostrado tener efectos en la ralentización del desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer, la prevención sigue siendo fundamental. En este sentido, fortalecer medidas preventivas como la promoción de la educación y la actividad física se revela como un enfoque clave para abordar ambas condiciones de manera integral.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer; depresión; mecanismos moleculares

II. Introducción

El crecimiento en el número de nacimientos y la disminución de las tasas de mortalidad a nivel mundial han generado un incremento significativo en la población de adultos mayores, con el consecuente aumento de enfermedades prevalentes en este grupo etario. A pesar de los avances en tratamientos para enfermedades como el cáncer o problemas cardíacos, la progresión en el abordaje de las enfermedades asociadas al envejecimiento ha sido más limitada. Entre estas afecciones, las demencias destacan como un desafío particularmente difícil de afrontar, aunque actualmente son objeto de atención prioritaria en la investigación científica. La demencia es un término general que se utiliza para un grupo particular de síntomas, caracterizados en dificultades en la memoria, el lenguaje, la resolución de problemas y otras habilidades ligadas al pensamiento. También es acompañada de síntomas neuropsiquiátricos lo suficientemente graves para disminuir la vida independiente y la funcionalidad del individuo («2023 Alzheimer's Disease facts and figures», 2023b).

En la actualidad, la enfermedad de Alzheimer (EA) constituye a la forma más común de demencia, representando el 60-70% de todos los casos y afectando a 50 millones de personas en el mundo aproximadamente (Livingston et al., 2020). El primer caso fue reportado en 1907 por Alois Alzheimer describiéndola como una enfermedad peculiar de la corteza cerebral (Phelps, 1990). Ahora podemos describirla como una “Enfermedad neurodegenerativa lentamente progresiva caracterizada por placas neuríticas y ovillos neurofibrilares como resultado de la acumulación del péptido beta amiloide (A β) en el área más afectada del cerebro, el lóbulo temporal medial y las estructuras neocorticales” (Breijyeh, Z., & Karaman, R. 2020). Las personas pueden experimentar síntomas que impactan en su desempeño laboral, capacidad para conducir y participación en actividades preferidas. Con el tiempo, el deterioro neuronal afecta las habilidades cotidianas,

incluyendo tareas básicas como bañarse o vestirse («2023 Alzheimer's Disease facts and figures», 2023b).

Aunque no se ha encontrado una cura para esta enfermedad, existen tratamientos farmacológicos que pueden aliviar los síntomas, y se destacan formas de prevención, como el ejercicio (Livingston et al., 2020).

Por otro lado, la depresión puede ser definida según la Asociación Americana de Psiquiatría como un conjunto de trastornos, distinguibles por su duración y origen, que se caracterizan por un impacto negativo en la manera de pensar, sentir y actuar, un estado de tristeza persistente y la pérdida de interés en actividades anteriormente placenteras, teniendo consecuencias tanto físicas como emocionales (Ayuso et al., 2014). La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 280 millones de personas sufren depresión, siendo un 5,7% adultos mayores de 60 años. En Chile, según la última Encuesta Nacional de Salud (2016-2017), la prevalencia de la depresión es del 15,8% en la población general, siendo más frecuente en mujeres que en hombres.

Ante la presencia significativa de estas enfermedades en la población mundial, surge la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los mecanismos moleculares involucrados en la asociación entre la enfermedad de Alzheimer y la depresión?

Con esto en cuenta, tenemos los siguientes objetivos:

1. Entender la relación entre la enfermedad de Alzheimer y la depresión a un nivel biológico.
2. Analizar los impactos que estas enfermedades tienen en la población y establecer medidas de prevención efectivas.

III. Desarrollo del tema

1. Epidemiología y conciencia

La depresión, caracterizada por una naturaleza multifactorial, aborda diversos aspectos que incluyen la prevalencia, los factores de riesgo y las condiciones asociadas. Hojman et al. (2016) sostienen que la predisposición genética, las experiencias de la infancia, el estrés crónico y los factores neurobiológicos desempeñan un papel significativo en el desarrollo de este trastorno.

En términos de prevalencia, se observa una variación en diferentes poblaciones, siendo más alta en mujeres y adultos mayores. Tyrrell y cols. han vinculado la obesidad, un índice de masa corporal elevado, enfermedades crónicas y el cáncer con una mayor sintomatología depresiva (Tyrrel et al., 2018). Desde la perspectiva psicológica, Harpham y cols. identifican variables endógenas, como los problemas de autoestima y la capacidad cognitiva, y variables exógenas, como los miedos, las adicciones y los eventos traumáticos (Harpham, Grant y Rodríguez., 2004).

Estudios, revelan que en el contexto chileno, la pérdida de familiares o personas cercanas, como parejas o hijos, aumenta las probabilidades de presentar depresión (Hojman et al., 2016).

En el caso de la enfermedad de Alzheimer, se observa una disparidad en la incidencia entre diferentes etnias y razas. Fitten y cols. destaca diferencias en subgrupos asiáticos-americanos (Fitten et al., 2001), mientras que Hudomiet y cols. documenta una mayor prevalencia en personas de raza negra en comparación con personas de raza blanca (Hudomiet et al., 2022).

Adicionalmente, se han identificado 12 factores de riesgo modificables que afectan aproximadamente al 40% de los casos de Alzheimer. Estos incluyen la educación, la hipertensión, el tabaquismo, la obesidad, la depresión, el sedentarismo, la pérdida de audición, la diabetes, el aislamiento social, el alcoholismo, las lesiones cerebrales traumáticas y la contaminación ambiental (Livingston et al., 2020).

La frecuencia de depresión en pacientes con EA es elevada, con más del 50% de los pacientes presentando sintomatología depresiva, y entre el 20% y el 30% desarrollando trastornos depresivos mayores (MDD) (Orgeta et al., 2017; Fonseca et al., 2023). Además, se afirma que las personas que sufren de depresión tienen 1.5 veces más probabilidades de desarrollar EA en la vejez en comparación con aquellas que no padecen depresión (Saczynski et al., 2010). También se destaca que las personas que experimentan tanto depresión como EA son más susceptibles a experimentar un declive cognitivo temprano y una neuropatología más severa, caracterizada por una mayor pérdida de receptores y transportadores 5-HT en comparación con aquellas que solo tienen enfermedad de Alzheimer (Fonseca et al., 2023).

Esta evidencia sugiere que la relación bidireccional que existe entre ambas puede atribuirse a factores de riesgo comunes (Orgeta et al., 2017). Desde la neurobiología se reconocen la inflamación crónica, la desregulación del eje HPA, la alteración de la señalización por neurotrofinas, la disminución de los niveles de monoaminas y el aumento de estrés oxidativo como un vínculo entre la depresión y la enfermedad de Alzheimer (Orgeta et al., 2017). Además, se ha identificado una correlación genética entre ambas condiciones, indicando una base genética compartida (Harerimana et al., 2022), demostrando que la depresión desempeña un papel causal en el desarrollo del Alzheimer, siendo identificados 46 transcritos y 7 proteínas cerebrales que probablemente contribuyen a esta conexión (B3GLCT, RAB27B, DDAH2, GPAA1, DCC, CACNG2, ACADS) respaldando la asociación entre ambas condiciones a nivel genético (Harerimana et al., 2021).

2. Bases moleculares en la Enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer se distingue por la acumulación del péptido beta-amiloide fuera de las neuronas y los ovillos de la proteína tau dentro de las neuronas, resultando en la degeneración y daño cerebral. Las mutaciones genéticas en el gen APP y los genes que codifican las proteínas presenilín 1 y presenilín 2 están vinculadas al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, especialmente en individuos con síndrome de Down («2023 Alzheimer's Disease facts and figures», 2023).. Estas mutaciones inducen cambios anómalos en la secuencia de pares químicos que constituyen los genes, conllevando a un desarrollo prácticamente inevitable de la enfermedad en el curso de una vida normal. Además, la presencia del alelo APOE-e4, un factor genético de riesgo bien conocido, se ha asociado con un aumento en la probabilidad de padecer la enfermedad de Alzheimer («2023 Alzheimer's Disease facts and figures», 2023).

Los principales mecanismos moleculares implicados en EA se centran en dos procesos clave: la deposición de oligómeros solubles y fibrillas del péptido amiloide- β (A β) en el espacio extracelular y la agregación intracelular de la proteína tau en enredos neurofibrilares (Pratico, 2008; Paula-Lima et al., 2013; Mello-Carpes et al., 2022). Estos eventos, ampliamente documentados, desencadenan una serie de consecuencias perjudiciales para el sistema nervioso.

La acumulación del péptido A β extracelular se asocia con disfunciones en la liberación de neurotransmisores, estrés oxidativo extenso, fallo sináptico y pérdida neuronal, contribuyendo a un proceso que finalmente conduce a la atrofia macroscópica del tejido cerebral (Paula-Lima et al., 2011; Paula-Lima et al., 2013; Mello-Carpes et al., 2022).

Desde la epigenética se ha identificado una relación crucial entre la modificación de histonas y las enfermedades neurodegenerativas, específicamente la trimetilación de la lisina 9 de la histona 3 (H3K9me3) (Ionescu-Tucker et al., 2022; Mello-Carpes et al.,

2022). Esta modificación regula el BDNF, la supervivencia neuronal y la plasticidad cerebral, influyendo en el deterioro cognitivo.

Otro componente esencial es el patrón de detección de pTau a lo largo de la red parietal-hipocampal, que ha demostrado ser un fuerte predictor del rendimiento en el aprendizaje espacial y la memoria (Mello-Carpes et al., 2022).

Estos mecanismos contribuyen de manera significativa a la neurodegeneración y al declive cognitivo observados en la EA, subrayando la intrincada complejidad de la enfermedad y resaltando la necesidad imperante de un enfoque estratificado para el tratamiento efectivo (Mello-Carpes et al., 2022).

Por su parte, otros estudios destacan la importancia de las diversas poblaciones celulares, en la patogénesis de la enfermedad (Scheltens et al., 2021). La composición genética del paciente juega un papel fundamental en la determinación de las respuestas celulares de neuronas, astrocitos, microglía, pericitos y células endoteliales, contribuyendo de manera crucial a la cascada de la enfermedad. Además, se destaca la importancia de la respuesta de la microglía, influenciada por genes como APOE y TREM2 (Scheltens et al., 2021).

La comprensión de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer ha experimentado una mejora significativa gracias a la identificación de numerosos genes que contribuyen a un puntaje de riesgo poligénico asociado con la enfermedad. Además, la reevaluación del papel del péptido amiloide β en la cascada de la enfermedad y las consideraciones sobre la desestabilización de las interacciones γ -secretasa-APP debido a mutaciones clínicas en presenilinas han respaldado el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos destinados a abordar el péptido amiloide β en la enfermedad de Alzheimer (Scheltens et al., 2021)

3. Mecanismos moleculares de la depresión.

La depresión es un trastorno complejo y multifactorial, lo que ha llevado a la formulación de diversas hipótesis y teorías sobre su fisiopatología. Una de las explicaciones para el desarrollo de la depresión es la hipótesis de las monoaminas, la cual sugiere una deficiencia de serotonina o norepinefrina en la hendidura sináptica (Dolotov et al., 2022). Otro enfoque es la hipótesis neurotrófica, que indica una carencia de factores neurotróficos en ciertas áreas del cerebro y una disminución en la neurogénesis en el hipocampo adulto asociada a dicha deficiencia (Dolotov et al., 2022). También, se plantea la hipótesis inflamatoria, que vincula la depresión a procesos inflamatorios en el cerebro, y la desregulación del eje HPA debido a niveles anormales de estrés mantenidos a lo largo del tiempo (Dolotov et al., 2022).

También se observa una relación con las estructuras cerebrales, señalando que la neocorteza y el hipocampo participan en los aspectos cognitivos de la depresión, como la memoria, la culpa y los pensamientos suicidas (Nestler et al., 2022). El núcleo accumbens y la amígdala están relacionados a la memoria emocional, la ansiedad y la falta de motivación. También se ha asociado el hipotálamo a síntomas como los problemas de sueño, de apetito y falta de energía, disminución del placer sexual y pérdida de interés en actividades anteriormente placenteras (Nestler et al., 2022).

Siguiendo con lo mencionado anteriormente la amígdala y el hipocampo desempeñan roles fundamentales para el funcionamiento del eje HPA. Este eje se activa cuando nos encontramos bajo situaciones de estrés. Ante un estímulo estresante el núcleo paraventricular del hipotálamo libera corticoliberina (CRH), la cual estimula la liberación de adenocorticotropina (ACTH) desde la glándula pituitaria. La liberación de ACTH activa las glándulas suprarrenales, generando la liberación de cortisol. En este proceso la amígdala cumple la función de activar el hipotálamo, permitiendo la activación del eje HPA. Por su parte, el hipocampo ejerce una función inhibitoria sobre la activación del núcleo

paraventricular, contribuyendo a mantener un equilibrio en la liberación de cortisol en el organismo (Nestler et al., 2022).

La activación del eje HPA es fundamental en nuestro organismo, ya que el cortisol reduce la respuesta inflamatoria, estimula la gluconeogénesis y protege el cuerpo de una respuesta inmune excesiva. También está relacionada con la regulación del ciclo circadiano, siendo los niveles de cortisol más altos por la mañana (Mikulska et al., 2021).

Estudios demuestran que más del 40-60% de los pacientes presentan una exacerbación en los niveles de cortisol u otros desordenes en el eje HPA (Mikulska et al., 2021). Adicionalmente, investigaciones sugieren que la serotonina también afecta en la actividad de este eje, provocando un aumento en el número de los receptores de serotonina (5-HT) en el hipocampo, la amígdala y la corteza frontal cuando hay una activación crónica del eje HPA (Mikulska et al., 2021). Ambos modulan la plasticidad neuronal, incluyendo la neurogénesis del hipocampo, lo que explicaría la gran incidencia de depresión en personas que desarrollan problemas cognitivos (Mikulska et al., 2021).

Un análisis conjunto de estudios de resonancia magnética (MRI) ha revelado una disminución en el tamaño de la amígdala en pacientes con depresión no tratada. Diversas investigaciones confirman que la depresión provoca alteraciones morfológicas en la amígdala, presentando un aumento en la expresión del BDNF en comparación con el hipocampo (Mikulska et al., 2021). El BDNF, crucial para regular la plasticidad de las sinapsis inducidas por el estrés, se manifiesta en niveles superiores. Además, la depresión ocasiona un deterioro en la señalización glutamatérgica en la amígdala, y su volumen experimenta modificaciones durante el curso de la enfermedad. Se postula que la actividad elevada de la amígdala en respuesta a estímulos negativos podría constituir un indicador temprano del riesgo de depresión (Murialdo et al., 2001; Yue et al., 2013; citado por Mikulska et al., 2021)

Por otro lado, niveles elevados de cortisol pueden inducir un aumento en la inflamación, estimulando la actividad de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) (Wingo et al., 2022). Esta enzima, a su vez, disminuye la formación de serotonina y desvía el triptófano hacia la producción de metabolitos neurotóxicos en la vía de la quinurenina.

Dichas neurotoxinas tienen la capacidad de activar receptores de glutamato, generando excitotoxicidad y reduciendo los niveles de BDNF. Además, se subraya que el estrés e inflamación pueden contribuir al déficit en la señalización del factor de crecimiento transformante-beta 1 (TGF- β 1) en los astrocitos, lo cual amplifica la acumulación de beta-amiloide (A β), exacerbando la pérdida sináptica y el deterioro cognitivo (Wingo et al., 2022).

4. Relación entre ambos mecanismos.

Los mecanismos principales para explicar la asociación entre depresión y EA incluye la desregulación del eje HPA, el estrés oxidativo, neuroinflamación, alteraciones con factores neurotróficos como el BDNF y el déficit de monoaminas como serotonina y noradrenalina (Hasan et al., 2023). Estudios realizados en cuerpos de personas ya fallecidas han mostrado niveles reducidos de receptores de serotonina en varias regiones cerebrales de pacientes con EA, y estas alteraciones se han vinculado con la presencia de placas de amiloide-beta, ovillos neurofibrilares y una reducción en el número de neuronas (Patil & Gupta., 2021).

En la depresión, las alteraciones en el sistema 5-HT se asocian con la patofisiología, evidenciando una disminución significativa en los niveles de 5-HT y su metabolito principal, 5-hidroxiindolacético (5HIAA), relacionada con los síntomas conductuales y la progresión de la depresión. En el contexto de la EA, estudios indican una reducción de las neuronas 5-HT en el núcleo dorsal del rafe y niveles reducidos de 5-HT en las cortezas frontal y temporal, correlacionados con el deterioro cognitivo y síntomas conductuales. La EA de inicio temprano muestra una disminución más severa de 5-HT que la de inicio tardío, sugiriendo cambios degenerativos. Además, en modelos animales, la aplicación de A β reduce los niveles de 5-HT en el hipocampo, asociándose con activación microglial mejorada y un estado proinflamatorio. Estos hallazgos indican que el sistema de serotonina contribuye a la fisiopatología de ambas condiciones (Ramirez, M.J., 2013; Morgese et al., 2015; citado por Hasan et al. 2023).

En ambas condiciones, se observan elevados niveles de citocinas proinflamatorias e inflamación crónica como factores predisponentes para los procesos neurodegenerativos (Maes et al., 2009, citado en Patil & Gupta, 2021). Además, la TNF- α ha sido considerada como un posible objetivo común y un vínculo neurobiológico relevante entre la depresión y EA. Múltiples investigaciones han evidenciado que la activación de la microglía y la señalización anormal del TNF- α pueden ser amplificadas por los oligómeros de A β (Muñoz, Paula-Lima & Núñez, 2018). Esta activación irregular afecta los niveles de las monoaminas y disminuye el tono serotoninérgico, desempeñando un papel crucial en la conducta depresiva inducida por A β (Patil & Gupta, 2021). Varios estudios han concluido que la señalización anormal del TNF- α y la neuroinflamación podrían tener un papel potencial en la depresión en la vejez y EA (Patil & Gupta, 2021).

Las neurotrofinas también tienen un rol importante en la plasticidad y homeostasis neuronal. La neurotrofina BDNF actúa por medio de su receptor de tirosina quinasa (TrkB), permitiendo y promoviendo la supervivencia neuronal y la conectividad y plasticidad en el cerebro adulto (Patil & Gupta, 2021). En depresión y EA, hay una alteración de BDNF en regiones específicas del cerebro, con un aumento en el núcleo accumbens y una disminución en la sustancia nigra (Patil & Gupta, 2021). Estas desregulaciones se ven asociadas a la disfunción sináptica, a la pérdida neuronal y a un déficit cognitivo. Otro factor neurotrófico importante es TGF- β 1, el cual interactúa con el BDNF mostrando una función protectora, también actúa protegiendo frente a la excitotoxicidad y contra la tonicidad del péptido β -amiloide (Diniz et al., 2014; Patil & Gupta, 2021).

La activación de las células microgliales es una característica fundamental tanto en la enfermedad de Alzheimer como en la depresión (Ly et al., 2023). En condiciones crónicas de inflamación, las microglías adoptan el subtipo M1, lo que limita la eliminación del beta-amiloide y contribuye al estrés oxidativo (Ly et al., 2023). Además, mediante señales como el TNF-alfa e IL-1, las microglías M1 pueden transformar astrocitos en el subtipo A1 neurotóxico, presente en enfermedades neurodegenerativas y asociado a la muerte neuronal en lugar de favorecer la fagocitosis y la sinaptogénesis (Ly et al., 2023). Este fenómeno no solo es significativo en la enfermedad de Alzheimer, sino que también se

ha vinculado con la inducción de comportamientos depresivos en el Trastorno Depresivo Mayor (Ly et al., 2023).

El estrés oxidativo está relacionado con ambas condiciones, ya que desencadena la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y radicales libres, causando daño cerebral (Juszczuk et al., 2021). En la depresión, el estrés crónico altera el equilibrio entre antioxidantes y prooxidantes, generando reacciones oxidativas y la formación de productos dañinos que pueden llevar a la muerte celular. Asimismo, el estrés en la depresión eleva los niveles de cortisol en la sangre, acelerando la producción de radicales libres y contribuyendo al desarrollo de la enfermedad (Juszczuk et al., 2021). En la EA, el estrés oxidativo acelera el envejecimiento y contribuye al desarrollo de la enfermedad al causar daño al ADN, mutaciones genéticas y cambios en el funcionamiento de las proteínas (Juszczuk et al., 2021). Además, el estrés oxidativo se ha asociado con niveles elevados de beta-amiloide en los cerebros de personas con EA, sugiriendo una influencia perjudicial directa o indirecta en el tejido cerebral (Juszczuk et al., 2021).

Es importante mencionar que no solo influyen factores genéticos o moleculares, las condiciones ambientales son de suma importancia en el desarrollo de ambas condiciones.

5. Tratamientos actuales y potenciales.

A pesar de la conexión evidente entre la depresión y EA, no está claro si los tratamientos para los síntomas depresivos pueden prevenir esta enfermedad (Huang et al., 2023). La efectividad de estos tratamientos varía según el tipo de antidepresivo utilizado, clasificados en tres categorías: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, y los antidepresivos tricíclicos (Huang et al., 2023). Los estudios indican que los ISRS son los más efectivos, viéndose que un tratamiento continuado con ISRS durante más de 4 años puede posponer la progresión de la EA en alrededor de 3 años en personas con deterioro cognitivo leve y antecedentes de depresión, en comparación con tratamientos más breves o la ausencia de tratamiento, a pesar de no observarse diferencias en los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo (Huang et al., 2023). En otro estudio con adultos mayores sin problemas cognitivos, aquellos tratados con escitalopram mostraron una reducción del 9.4% en los

niveles de A β 42 en comparación con los que recibieron un placebo, lo cual respalda la capacidad de los ISRS para reducir los niveles de A β , según se observa en estudios con animales. Aunque numerosos estudios respaldan el uso de antidepresivos, especialmente ISRS, para prevenir la demencia, algunos no encuentran diferencias claras entre los pacientes tratados y no tratados (Huang et al., 2023). El uso de paroxetina o trazodona se asocia con un mayor riesgo de demencia en adultos de mediana o avanzada edad en comparación con los no usuarios, posiblemente porque aquellos en la etapa inicial de la demencia y con síntomas depresivos son más propensos a recibir estos medicamentos. También se ha observado que otros tratamientos farmacológicos como el uso de anticonceptivos o tratamientos hormonales para la menopausia, pueden estar asociados con un menor riesgo de EA en mujeres (Kim et al., 2022; Huang et al., 2023). Cuando existe una comorbilidad entre ambas, la mayoría de los estudios demuestran que los antidepresivos ISRS son válidos para el tratamiento de depresión en EA. Sin embargo, la mayoría de los meta análisis no han mostrado un efecto claro del beneficio de los antidepresivos (Huang et al., 2023)

Actualmente existen cuatro medicamentos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para tratar los síntomas cognitivos de la EA. Estos incluyen inhibidores de la colinesterasa (ChEIs) como galantamina, donepezilo y rivastigmina, y un antagonista del glutamato, la memantina (Ertle et al., 2022). Sin embargo, cuando se presenta depresión durante EA lo más recomendado para mejorar el bienestar de los pacientes son las terapias cognitivo-conductual, la terapia interpersonal y la terapia de resolución de problemas (Ertle et al., 2022).

En lo que respecta a terapias como la psicoterapia, se ha observado que una mejora confiable en la depresión mediante este enfoque está asociada con un 12% menos de probabilidad de recibir un diagnóstico de demencia en el futuro (Huang et al., 2023).

El uso de intervenciones no farmacológicas, como terapias psicológicas y modificaciones ambientales, son el tratamiento principal para los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia (Ertle et al., 2022).. Las terapias psicológicas individuales, como la terapia cognitivo-conductual, han demostrado ser efectivas en la

reducción de los síntomas depresivos (Huang et al., 2023). Además, las intervenciones sociales, como el ejercicio a largo plazo y la terapia basada en la música, son consideradas prometedoras para mejorar el bienestar en pacientes con demencia. Un estudio ha indicado que la estimulación magnética transcraneal repetitiva, combinada con el entrenamiento cognitivo, ha mostrado mejoras en la función cognitiva (Huang et al., 2023).

Adicionalmente bajo el contexto de pandemia, se ha dado prioridad a programas de actividades adaptadas como una posible intervención para abordar los síntomas neuropsiquiátricos en personas con demencia. Un ejemplo es un estudio que implementó una intervención multicomponente en el hogar, que incluyó educación sobre ejercicio y entrenamiento para aumentar eventos placenteros. Esto resultó en un incremento de la actividad física en personas con demencia y mostró una reducción significativa de los síntomas en general, especialmente para aquellos que vivían con un cuidador, evidenciando la eficacia de estas intervenciones (Livingston et al., 2020). No obstante, los estudios continúan llevándose a cabo en entornos controlados, lo que implica que no reflejan la mayoría de las condiciones reales experimentadas por los pacientes.

6. Consideraciones sociales.

Recientemente, un estudio llevado a cabo por Ribeiro, Crivelli y Leist. (2023) revela resultados sorprendentes acerca de cómo determinados factores sociales inciden en la demencia. En América Latina y el Caribe (ALC), las mujeres se enfrentan a desafíos específicos en el acceso a la atención médica y la prevención de la demencia debido a normas de género y disparidades socioeconómicas. Para abordar estas cuestiones, resulta esencial que las políticas públicas y las intervenciones se centren en áreas clave. En primer lugar, se requiere un esfuerzo concertado para reducir las disparidades de género en educación y empleo, promoviendo no solo la igualdad de acceso a la educación, sino también la equiparación salarial y la disminución de la segregación ocupacional (Ribeiro, Crivelli y Leist, 2023). En segundo lugar, las políticas de salud deben enfocarse en mejorar el acceso a servicios médicos para las mujeres, especialmente en áreas rurales, asegurando la disponibilidad de cuidados preventivos como los prenatales, exámenes ginecológicos y vacunación, accesibles para todas las mujeres en la región (Ribeiro, Crivelli y Leist, 2023).

Además, es imperativo abordar las normas sociales arraigadas que contribuyen a las desigualdades de género y promover activamente la inclusión e independencia de las mujeres. Esto implica iniciativas que desafíen los roles de género tradicionales y fomenten la participación activa de las mujeres en los procesos de toma de decisiones en todos los niveles de la sociedad. Asimismo, se deben implementar medidas específicas para superar las disparidades económicas, incluyendo programas de protección social que brinden apoyo financiero a mujeres, especialmente aquellas empleadas en trabajos informales o de bajos ingresos, y garantizando el acceso equitativo a prestaciones de pensión en la vejez (Ribeiro, Crivelli y Leist, 2023).

Finalmente, se subraya la necesidad de una investigación más profunda sobre los factores específicos de género que influyen en la demencia en ALC, según lo sugieren estudios recientes (Ribeiro, Crivelli y Leist, 2023; Houghton et al., 2022). Al abordar de manera integral estas áreas clave, las políticas públicas pueden desempeñar un papel crucial en la reducción de las desigualdades y los factores socioeconómicos que afectan la prevalencia de la demencia, contribuyendo así a mejorar la salud y el bienestar general de las mujeres en la región.

IV. Conclusiones

A la luz de lo expuesto anteriormente, se destaca la clara relación entre la depresión y la enfermedad de Alzheimer, ya sea como síntoma de la enfermedad o como factor de riesgo. Aunque la investigación sigue siendo compleja debido a la falta de un conocimiento total sobre la fisiopatología de ambas condiciones, tanto de manera individual como cuando se presentan de manera conjunta, se han extraído conclusiones relevantes que podrían orientar el progreso en su tratamiento. En el ámbito genético se evidencia una predisposición compartida, sugiriendo que ciertos factores genéticos pueden actuar como puntos de convergencia. También la desregulación del eje HPA emerge como un elemento crucial entre ambas patologías, exacerbando la respuesta al estrés y afectando negativamente la salud mental y cognitiva. Las alteraciones en la expresión de BDNF añaden más complejidad a la relación entre estas enfermedades, siendo vinculado con procesos degenerativos en el cerebro. Además la presencia de estrés oxidativo y la desregulación de neurotransmisores importantes, son claves para entender esta relación.

Otro denominador común significativo es el estrés, el cual no actúa solo como un nexo entre la depresión y la EA, sino que también se presenta como un factor de riesgo importante, especialmente en una sociedad donde la exposición diaria a eventos estresantes es imposible de evitar.

Es crucial reconocer que, a pesar de la importancia del avance farmacológico, se debería potenciar aún más las medidas de prevención y establecer estrategias efectivas para evitar la progresión de ambas enfermedades, especialmente en países menos desarrollados como los de América Latina. Implementar políticas públicas que garanticen la salud mental de calidad para toda la población, fomentar la práctica de deportes y actividad física desde la infancia, así como mejorar el sistema educativo, deberían considerarse elementos clave

para contrarrestar el aumento de la demencia, especialmente teniendo en cuenta el crecimiento de la población adulta en nuestro país.

La comprensión de la asociación biológica entre la depresión y la enfermedad de Alzheimer abre la puerta a enfoques más holísticos y preventivos en la atención de la salud mental y el cuidado de la población. Establecer medidas integrales que aborden tanto los aspectos farmacológicos como los sociales y de estilo de vida puede ser esencial para enfrentar estos desafíos de manera efectiva, y mejorar la calidad de vida de las personas en riesgo.

V. Bibliografía

1. Ayuso Mateos, J., Vieta Pascual, E., Arango López, C. y American Psychiatric Association. (2014). DSM-5: manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Disponible en <http://bibliografias.uchile.cl/3587>
2. Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
3. Dolotov, O. V., Inozemtseva, L. S., Myasoedov, N. F., & Grivennikov, I. A. (2022). Stress-induced depression and Alzheimer's disease: Focus on astrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4999. <https://doi.org/10.3390/ijms23094999>
4. Ertle, E. M., Simon, D. M., & Mast, B. T. (2022). Dementia. *Comprehensive Clinical Psychology*, 371–387. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818697-8.00108-4>
5. Fonseca, C., Ettcheto, M., Bicker, J., Fernandes, M. J., Falcão, A., Camins, A., & Fortuna, A. (2023). Under the umbrella of depression and Alzheimer's disease physiopathology: Can cannabinoids be a dual-pleiotropic therapy. *Ageing research reviews*, 90, 101998. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101998>
6. Fitten, L. J., Ortiz, F., & Pontón, M. (2001). Frequency of Alzheimer's disease and other dementias in a community outreach sample of Hispanics. *Journal of the American Geriatrics Society*, 49(10), 1301–1308. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49257.x>
7. Harerimana, N. V., Liu, Y., Gerasimov, E. S., Duong, D., Beach, T. G., Reiman, E. M., Schneider, J. A., Boyle, P., Lori, A., Bennett, D. A., Lah, J. J., Levey, A. I., Seyfried, N. T., Wingo, T. S., & Wingo, A. P. (2022). Genetic evidence supporting a causal role of depression in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 92(1), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.11.025>

8. Harpham, T., Grant, E., & Rodriguez, C. (2004). Mental health and social capital in Cali, Colombia. *Social Science & Medicine*, 58(11), 2267–2277. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2003.08.013>
9. Hasan, S. M. N., Clarke, C., Strand, T., & Bambico, F. R. (2023). Putative pathological mechanisms of late-life depression and Alzheimer’s disease. *Brain Research*, 1813, 148423. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148423>
10. Hojman, D. A., Miranda, Á., & Ruiz-Tagle, J. (2016). Debt trajectories and mental health. *Social Science & Medicine*, 167, 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.08.027>
11. Huang, Y.-Y., Gan, Y.-H., Yang, L., Cheng, W., & Yu, J.-T. (2023). Depression in Alzheimer’s disease: Epidemiology, mechanisms, and treatment. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.10.008>
12. Hudomiet, P., Hurd, M. D., & Rohwedder, S. (2022). Trends in inequalities in the prevalence of dementia in the United States. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(46). <https://doi.org/10.1073/pnas.2212205119>
13. Juszczak, G., Mikulska, J., Kasperek, K., Pietrzak, D., Mrozek, W., & Herbet, M. (2021). Chronic stress and oxidative stress as common factors of the pathogenesis of depression and Alzheimer’s disease: The role of antioxidants in prevention and treatment. *Antioxidants*, 10(9), 1439. <https://doi.org/10.3390/antiox10091439>
14. Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki, M., Larson, E. B., Ogunniyi, A., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of The Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), 413–446. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30367-6)
15. Ly, M., Yu, G. Z., Mian, A., Cramer, A., Meysami, S., Merrill, D. A., Samara, A., Eisenstein, S. A., Hershey, T., Babulal, G. M., Lenze, E. J., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., & Raji, C. A. (2023). Neuroinflammation: A modifiable pathway linking obesity, Alzheimer’s disease, and Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(10), 853–866. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2023.06.001>

16. Mello-Carpes, P. B., Inestrosa, N. C., & Paula-Lima, A. (2022). Editorial: Molecular Mechanisms of Alzheimer's Disease: From Top to Bottom. *Frontiers in aging*, 3. <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.1026942>
17. Mikulska, J., Juszczak, G., Gawrońska-Grzywacz, M., & Herbet, M. (2021). HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. *Brain sciences*, 11(10), 1298. <https://doi.org/10.3390/brainsci11101298>
18. Patil, N., & Gupta, G. L. (2021). Depression and associated Alzheimer's disease. *The Neuroscience of Depression*, 79–87. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-817933-8.00027-x>
19. Phelps, C. H. (1990). Neural plasticity in aging and Alzheimer's Disease: Some selected comments. *Progress in Brain Research*, 86, 3-9. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)63162-3](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)63162-3)
20. Ribeiro, F., Teixeira-Santos, A. C., Caramelli, P., & Leist, A. K. (2022). Prevalence of dementia in Latin America and Caribbean countries: Systematic Review and meta-analyses exploring age, sex, rurality, and education as possible determinants. *Ageing Research Reviews*, 81, 101703. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101703>
21. Saczynski, J. S., Beiser, A., Seshadri, S., Auerbach, S., Wolf, P. A., & Au, R. (2010). Depressive symptoms and risk of dementia. *Neurology*, 75(1), 35–41. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181e62138>
22. Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J. L., & Van Der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's Disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4)
23. Tyrrell, J., Mulugeta, A., Wood, A. R., Zhou, A., Beaumont, R. N., Tuke, M. A., Jones, S. E., Ruth, K. S., Yaghootkar, H., Sharp, S., Thompson, W. D., Ji, Y., Harrison, J., Freathy, R. M., Murray, A., Weedon, M. N., Lewis, C., Frayling, T. M., & Hyppönen, E. (2018). Using genetics to understand the causal influence of higher BMI on Depression. *International Journal of Epidemiology*, 48(3), 834–848. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy223>
24. Wingo, T. S., Liu, Y., Gerasimov, E. S., Vattathil, S. M., Wynne, M. E., Liu, J., Lori, A., Faundez, V., Bennett, D. A., Seyfried, N. T., Levey, A. I., & Wingo, A. P.

- (2022). Shared mechanisms across the major psychiatric and neurodegenerative diseases. *Nature Communications*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31873-5>
25. World Health Organization: WHO & World Health Organization: WHO. (2023, 31 marzo). Depresión. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
26. (2023), 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.*, 19: 1598-1695. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>

